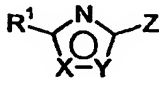


PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|---|------------------|---|
| <p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 271/06, 413/04, 413/12, 451/06, 471/08, A61K 31/41 // (C07D 471/08, 221:00, 209:00)</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/17652</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. April 1998 (30.04.98)</p> |
| <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05693</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 1997 (15.10.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 43 037.2 18. Oktober 1996 (18.10.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ SG US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ SG): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BRENNER, Michael [DE/DE]; Friedhofstrasse 9, D-55411 Bingen am Rhein (DE). MAIER, Roland [DE/DE]; Bodelschwinghstrasse 39, D-88400 Biberach an der Riss 1 (DE). WIENRICH, Marion [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer-Winter-Hohl 8b, D-55268 Nieder-Olm (DE). PALLUK, Rainer [DE/DE]; Dammstrasse 21, D-55411 Bingen am Rhein (DE).</p> | | <p>BECHTEL, Wolf-Dietrich [DE/DE]; Muehlstrasse 3, D-55437 Appenheim (DE). SAGRADA, Angelo [IT/IT]; Anfossi 18, I-20135 Milano (IT). ENSINGER, Helmut [DE/DE]; Magdeburgerstrasse 54, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). PSCHORN, Uwe [DE/DE]; Steubenstrasse 18, D-55216 Mainz (DE). CESANA, Raffaele [IT/IT]; Via S. Marcellina, 4, I-20125 Milano (IT).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> |
| <p>(54) Title: OXADIAZOLES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: OXADIAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;">  <div style="margin-left: 100px;">(I)</div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns oxadiazole derivatives of general formula (I) in which X, Y, Z and R¹ have the definitions given in the description and the claims. The invention further concerns processes for preparing these substances and their use as medicaments.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), wobei X, Y, Z und R¹ wie in der Beschreibung und in den Ansprüchen dargelegt definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

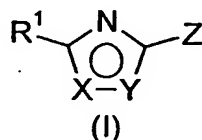
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshon | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

OXADIAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die Erfindung betrifft neue Oxadiazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie
5 deren Verwendung als Arzneimittel.

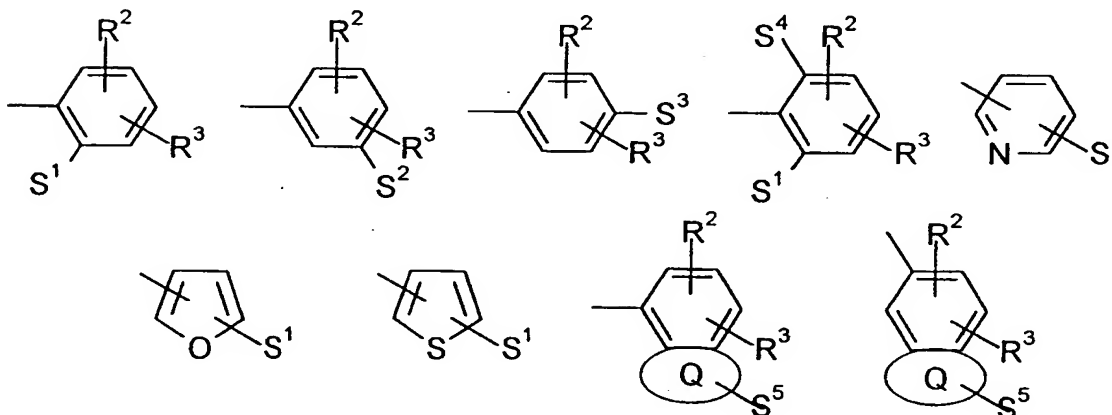
Die neuen Oxadiazol-Derivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)



10 worin

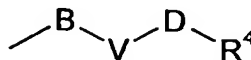
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig
15 Sauerstoff oder Stickstoff sind;

Z ein Rest der Formel



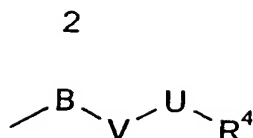
20 worin

S¹ und S² ein Rest der Formel

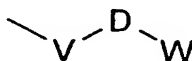


worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und
B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-, C₂-C₁₀-
25 Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren können, die
jeweils ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, C₆-C₁₀-Aryl,
-COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸,
-CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
-NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷,
30 -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen,
1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann;

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



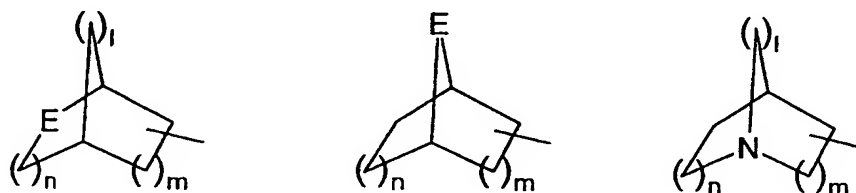
3

C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Reste;S¹ und S² ein Rest der Formel

5

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl substituierter Rest der Formel

10



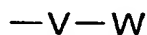
sein kann, in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und n, m, l = 0, 1 oder 2 sein können, oder

15

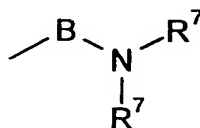
W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

S¹ und S² ein Rest der Formel

20

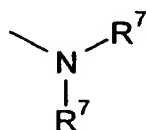


wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S¹ und S² ein Rest der Formel

25

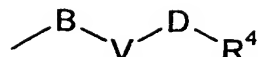
wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

S¹ und S² ein Rest der Formel

30

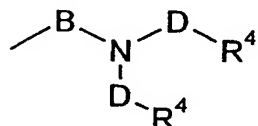
wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

4
S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

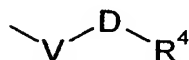
5 S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

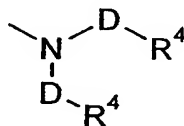
10

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15 S³ und S⁴ ein Rest der Formel



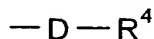
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

20

Q einen ankondensierten, einfach oder mehrfach ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl substituiert sein kann;

25

S⁵ ein Rest der Formel



30

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹

Wasserstoff, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷,

5

-COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
 -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷,
 -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen,
 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,

5

R¹

Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1
 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere
 der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -
 CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder
 10 verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂,
 -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
 -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷,
 OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch
 einen Rest der Formel

15

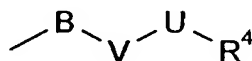


wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen,
 substituiert sein kann,

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

20

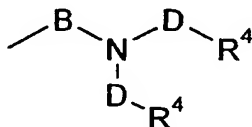


substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte
 Bedeutung aufweisen können,

25

R¹

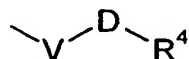
Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung
 aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴
 30 gleich oder verschieden sind,

R¹

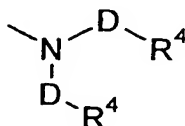
Phenyl, das durch einen Rest der Formel



35

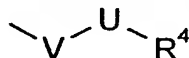
substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung
 aufweisen,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



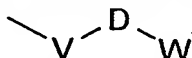
5 substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



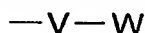
10 substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



15 substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



20 substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring
 25 gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸,
 30 -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

35

7

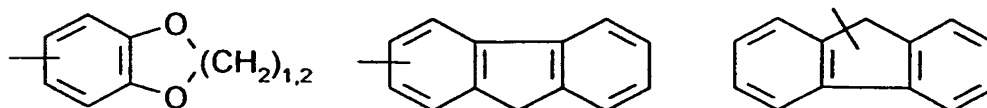
R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt einen - der Reste -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan,

R¹ einen Rest der Formel
 M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenylen- oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂-R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

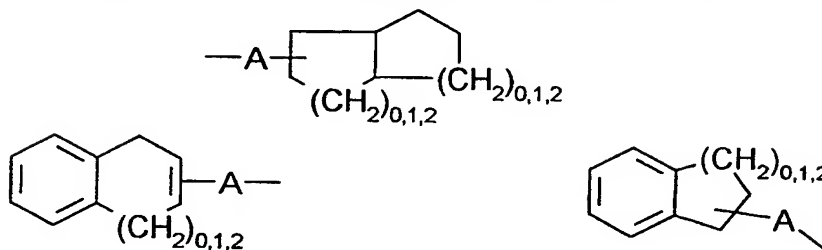
R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



8

R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



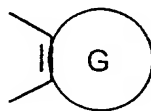
5 wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

10 R¹ ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können
 Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷,
 COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyln-
 Rest, der gegebenenfalls durch
 15 -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷,
 -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷,
 -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷,
 -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen,
 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

20 R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl,
 C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenyloxy,

25 R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt
 mehrfach - ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein
 oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder
 30 Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶,
 Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl
 oder C₂-C₁₀-Alkinyln substituiert ist;

R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

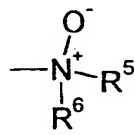
10

5 R^4 ein C_1 - C_{10} -Alkyloxy-, C_2 - C_{10} -Alkenyloxy- oder C_2 - C_{10} -Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch $-CN$, $-CHO$, $-COOR^7$, $-CONHSO_2R^7$, $-CONR^5R^6$, $-CH=NOR^7$, $-COR^8$, $-CH(OR^7)R^8$, $-CH(OR^7)_2$, $-CH=CH-R^9$, $-NR^5R^6$, $-NHCOR^7$, $-NHCONR^5R^6$, $-NHCOOR^7$, $=O$, $-OR^7$, $-OCOR^7$, $-OCOOR^7$, $-OCONR^5R^6$, $-SR^7$, $-SOR^7$, $-SO_2R^7$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^5R^6$, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

10 R^4 C_3 - C_8 -Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch $=O$, $-OR^7$ oder $OCOR^7$ substituiert ist,

R^4 ein Amin der Formel NR^5R^6 ,

15 R^4 ein N-Oxid der Formel



20 R^5 Wasserstoff, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, oder C_1 - C_8 -Alkoxy substituiert sein können,

25 R^5 C_6 - C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$, C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, $-SO_3H$, oder $-COOR^7$ substituiert sein kann;

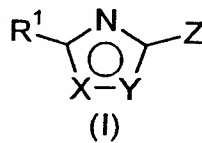
30 R^6 Wasserstoff, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl oder C_2 - C_{10} -Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$ oder C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein kann, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, oder C_1 - C_8 -Alkoxy substituiert sein können,

35

- 5 R^6 C_6 - C_{10} -Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, $-OR^7$, C_1 - C_4 -Alkyl, bevorzugt $-CH_3$, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, $-SO_3H$, oder $-COOR^7$ substituiert sein kann, oder
- 10 R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann
- 15 $-(CH_2)_n$ -Phenyl, $-(CH_2)_n$ - NH_2 , $-(CH_2)_n$ - NH - C_1 - C_4 -Alkyl, $-(CH_2)_n$ - N (C_1 - C_8 -Alkyl) $_2$, $-(CH_2)_n$ - $NHCOOR^7$ ($n = 1, 2, 3, 4,$), Halogen, $-OR^7$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, $-SO_3H$, $-COOR^7$, $-CONR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, $-SO_2-R^7$, $= O$ oder ein Ketal - bevorzugt $-O-CH_2-CH_2-O-$;
- 20 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH_3 ;
- 25 R^8 C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, Phenyl, Benzyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl;
- 30 R^9 $-COOR^7$, $-CH_2OR^7$, $-CONR^5R^6$, Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

12

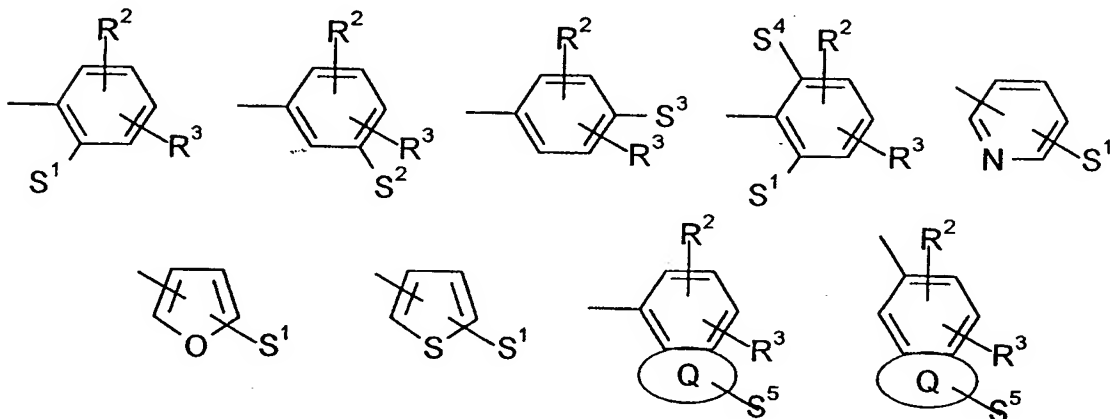
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

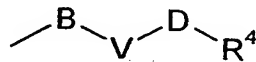
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

10 Z ein Rest der Formel



worin

15 S¹ und S² ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die jeweils durch =O, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

20

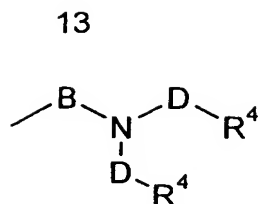
S¹ und S² ein Rest der Formel



25

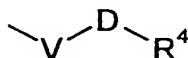
worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



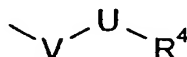
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



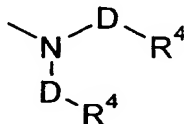
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



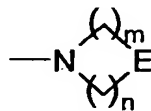
wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



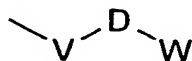
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



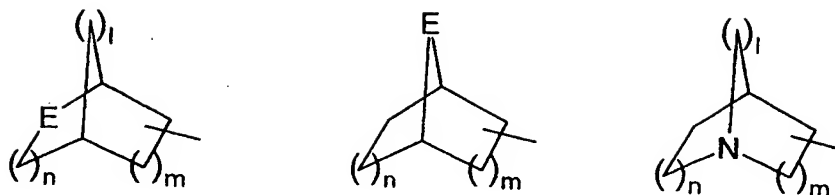
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl substituierter Rest der Formel

14



sein kann, wobei E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet, $n, m, I = 0, 1$ oder 2 sein können,

oder

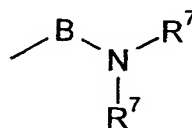
W ein C-verknüpfter 5-, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl substituiert sein kann;

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



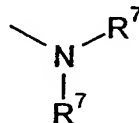
wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



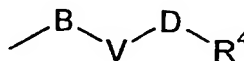
wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

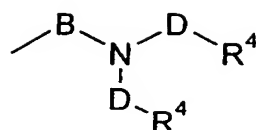
S^3 und S^4 ein Rest der Formel



wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15

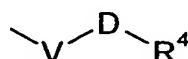
S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5

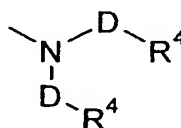
S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

10

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



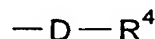
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

15

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5, 6 oder 7-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkynyl substituiert sein kann;

20

S⁵ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25

R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch -OR⁷, -NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -COOR⁷ substituiert sein kann,

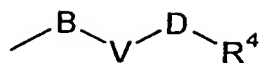
30

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂, -OR⁷ oder durch

35

16

einen Rest der Formel



wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
substituiert sein kann,

5

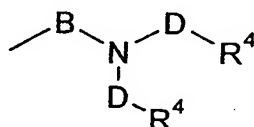
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



10

substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte
Bedeutung aufweisen können,

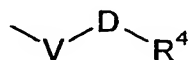
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



15

substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung
aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴
gleich oder verschieden sind,

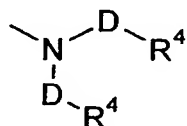
20 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung
aufweisen,

25

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

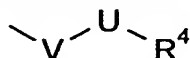


substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und
die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder
verschieden sind,

30

17

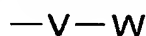
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

5

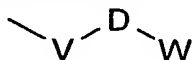
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

10

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

15

R¹ Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,

20

R¹ einen Rest der Formel
M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkinyl-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O substituiert sein kann,

30

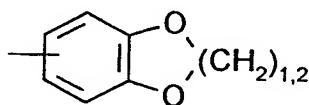
R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert ist, wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,

35

R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

18

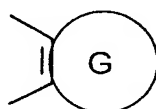
R¹ ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel



5

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, bevorzugt Methyloxy, C₁-C₄-Alkyl,

10 R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel

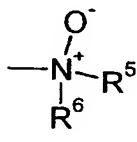


wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

15

R⁴ OR⁷, CN oder NR⁵R⁶;

R⁴ ein N-Oxid der Formel



20

R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

25

R⁵ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

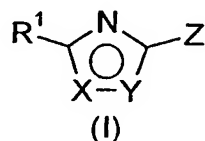
30

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

- 5 R^6 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder $-NR^7R^7$, wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder
- 10 R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;
- 15 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, substituiert sein kann;
- 20 R^8 C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl, C_2 - C_4 -Alkynyl, Phenyl, Benzyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl;
- 25 R^9 $-COOR^7$, $-CH_2OR^7$, $-CONR^5R^6$, Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

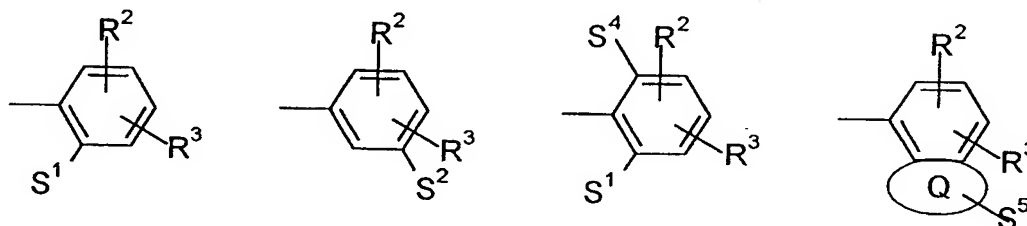
Besonders bevorzugt sind Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

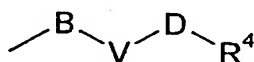
10 Z ein Rest der Formel



worin

15

S1 ein Rest der Formel

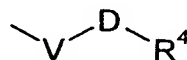


worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und

B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch =O, -OR⁷, Phenyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

20

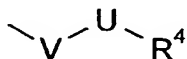
S1 ein Rest der Formel



25

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S1 ein Rest der Formel

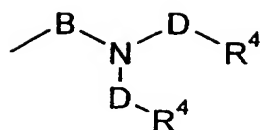


30

worin V die zuvor genannte Bedeutung aufweisen kann und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder Phenyl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

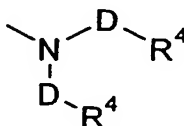
S¹ ein Rest der Formel

21



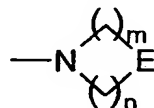
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S¹ ein Rest der Formel



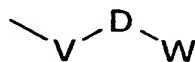
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S¹ ein Rest der Formel

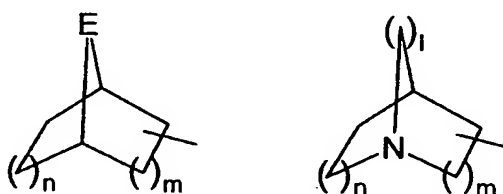


in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

S¹ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl substituierter Rest der Formel



sein kann, wobei E Sauerstoff oder NR⁷ bedeutet, n,m, I = 0,1 oder 2 sein können, oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder

22

Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

S¹ ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

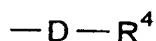
S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

S⁵ ein Rest der Formel

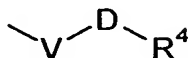


wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹ Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NMe₂, NEt₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

23

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



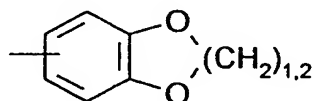
substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,

R¹ ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert sind,

R¹ Norbornan, Norbornen, Dicyclopropylmethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,

R¹ ein Rest der Formel



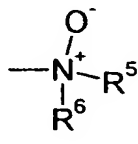
R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ Hydroxy, CN oder NR⁵R⁶;

R⁴ ein N-Oxid der Formel



R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

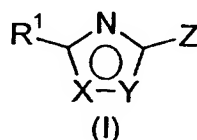
R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

oder

5 R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substituiert sein kann;

10 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH_3 ,
bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
15 pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

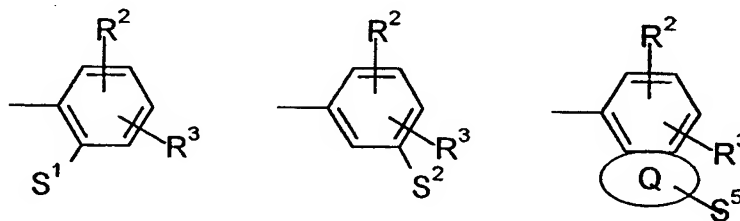
Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



20 worin

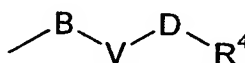
25 X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel



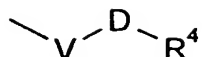
30 worin

S¹ ein Rest der Formel

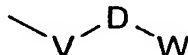


35 worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet, B $-CH_2-$ ist und D eine der Gruppen $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CO-$, $-CH_2-CH_2-CO-$ sein kann;

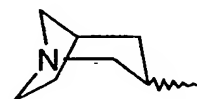
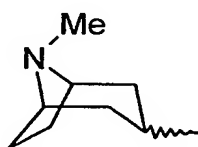
25

S¹ ein Rest der Formel

worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen,

5 S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;S¹ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein
 10 gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel

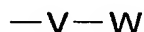


sein kann,

15

oder

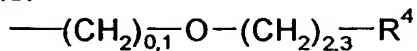
W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der
 gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

20 S¹ ein Rest der Formel

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

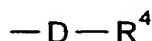
S² ein Rest der Formel

25



Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigten 5 oder 6-
 gliedriger Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff,
 Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

30

S⁵ ein Rest der Formel

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

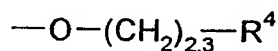
35

26

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

5

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

10

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

15

R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

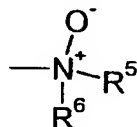
20

R³ Wasserstoff;

R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

25

R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel



R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

30

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten,

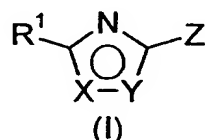
35

27

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

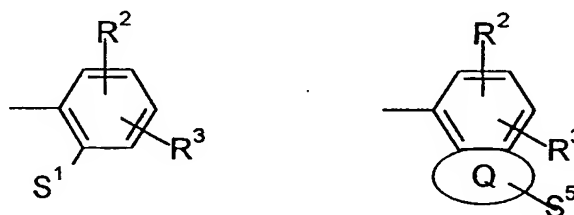


10 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

15

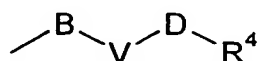
Z ein Rest der Formel



worin

20

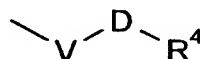
S¹ ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, B -CH₂- ist und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

25

S¹ ein Rest der Formel

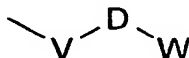


worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen,

30

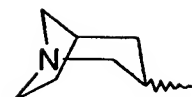
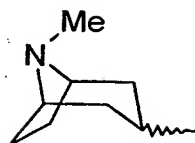
S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel

35



sein kann,

5

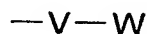
oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

10

S¹

ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

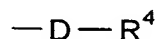
15

Q

ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

S⁵

ein Rest der Formel



20

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25

R¹

Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

R¹

Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

30

R¹

Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

R¹

-CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

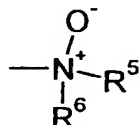
35

R²

Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel



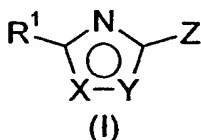
R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

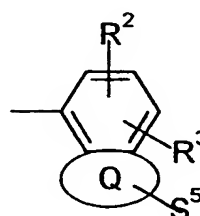
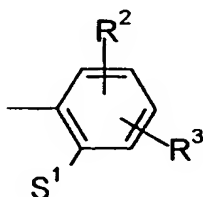
Ferner sind von großem Interesse Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



25 worin

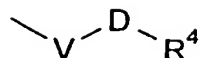
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

30 Z ein Rest der Formel

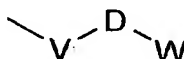


worin

30

S¹ ein Rest der Formel

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-,
 -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

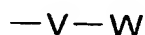
S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;S¹ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein Rest der Formel



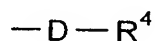
oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

S¹ ein Rest der Formel

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

S⁵ ein Rest der Formel

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, -CF₃ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

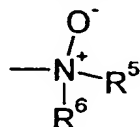
31

R¹ Furan, Thiophen oder Pyridin, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methyloxy oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel



R⁴ N-Morpholiny, N-Pyrrolidiny, N-Piperidiny, N-Piperaziny, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

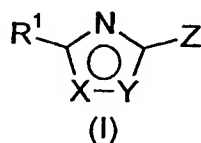
R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff; Methyl oder Ethyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

32

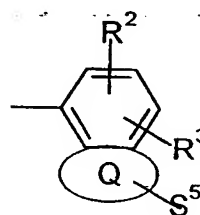
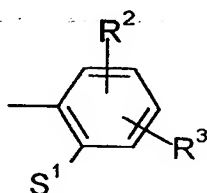
Besondere Bedeutung haben ferner die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

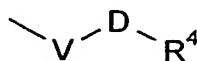
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

10 Z ein Rest der Formel



worin

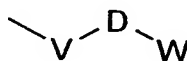
15 S¹ ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff bedeutet und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

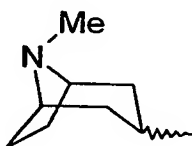
20 S¹ N-Piperaziny, 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein Rest der Formel

25



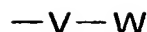
oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

30

33

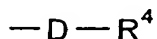
S¹ ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

5 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;

S⁵ ein Rest der Formel



10 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹ Phenyl, das ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methyloxy oder Ethyloxy substituiert sein kann,

15

R¹ Furan, Thiophen oder Pyridin;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;

20 R³ Wasserstoff;

R⁴ NR⁵R⁶,

25

R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl oder 4-Methylpiperazin-1-yl;

R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

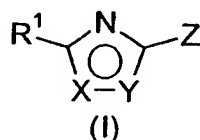
30

R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

35

34

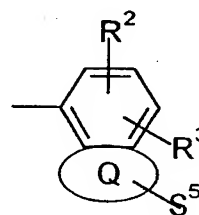
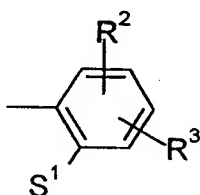
Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

10 Z ein Rest der Formel



worin

15 S¹ einer der Reste

-O-CH₂-CH₂-R⁴, -O-CH₂-C(CH₃)H-R⁴, -O-C(CH₃)H-CH₂-R⁴
oder -CH₂-CH₂-CO-R⁴ sein kann;

20 S¹ 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ einer der Reste

25 -O-CH₂-W oder -O-W sein kann, wobei
W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;

30 S⁵ ein Rest der Formel -CH₂-R⁴;

R¹ Phenyl, das ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy substituiert sein kann,

35

- R¹ Thiophen;
- R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;
- 5 R³ Wasserstoff;
- R⁴ NR⁵R⁶,
- R⁴ N-Pyrrolidinyll oder N-Piperidinyll;
- 10 R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;
- R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
15 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und
20 unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4
Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet.

25 Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-
30 Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine
35 Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-
5 C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkynylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkynylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl,
10 Hexinyl.

Substituierte Alkynylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-
15 Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes
20 oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10
25 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

30

Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁵R⁶ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin,
35 Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 5 Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isoxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben, 10 substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Die vorliegende Erfindung beschreibt Verbindungen, die überraschenderweise eine 15 hohe Affinität zu folgenden Rezeptortypen aufweisen: "Na⁺ Kanal site 2" Bindungsstelle, Histamin H1 Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 1A Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 2A Rezeptor, Sigma Rezeptor. Darüber hinaus zeigen diese Verbindungen antagonistische Aktivität am AMPA-Rezeptor. Die neuroprotektive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ebenfalls an einem 20 Tiermodell bestätigt. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnschämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

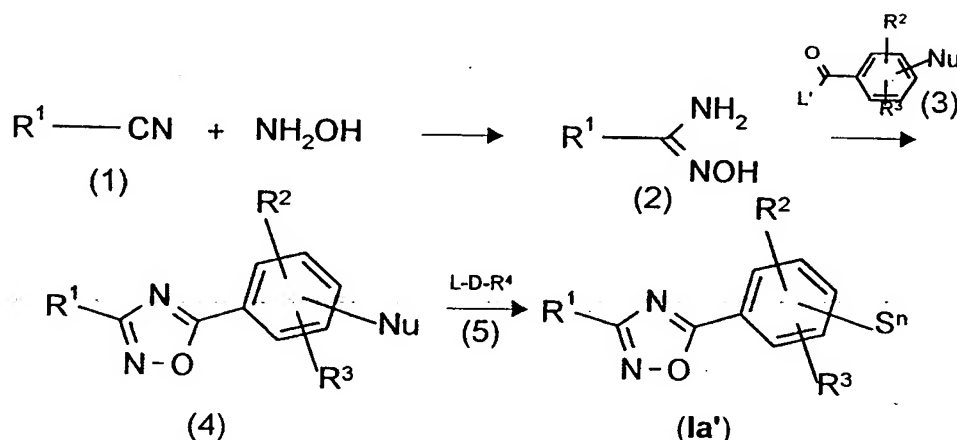
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Anwendung bekannter 25 Verfahren u.a. wie folgt dargestellt werden.

In einer ersten Stufe wird ein Nitril der allgemeinen Formel (1) in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", 2. Auflage, 1991, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 340) mit Hydroxylamin zu einem 30 Amidoxim der allgemeinen Formel (2) umgesetzt (Schema 1). Unter basischen Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung dieses Amidoxims (2) mit durch nukleophile Gruppen substituierten Benzoessäurederivaten der allgemeinen Formel (3) zu Oxadiazolen der allgemeinen Formel (4). Benzoessäurederivate (3), die funktionalisierte Seitenketten tragen, sind unter Verwendung geeigneter 35 Schutzgruppen einsetzbar.

Als Base kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-

butanolat und Kaliummethanolat sind als Base besonders bevorzugt. Weiterhin kommen erfindungsgemäß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht.

Schema 1:



mit L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;
 L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 Nu = OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oder
 Nu = -B-OH, -B-SH, -B-NH₂ = B-VH gemäß der zuvor genannten Definitionen;
 Sⁿ = S¹, S², S³, S⁴ oder S⁵ gemäß der zuvor genannten Definitionen;

Die Modifikation der Seitenkette unter Bildung der Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (la') erfolgt gemäß Schema 1 durch abschließende Reaktion von (4) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5). Hierzu werden die Oxadiazole (4) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur mit den Elektrophilen (5) versetzt und nach bis zu einer Stunde, bevorzugt nach 15 bis 30 Minuten über einen Zeitraum von 4 bis 12 Stunden, bevorzugt 6 bis 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan. Ferner können als Base Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols zum Einsatz kommen. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriummethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat. Erfindungsgemäß können ebenfalls Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch

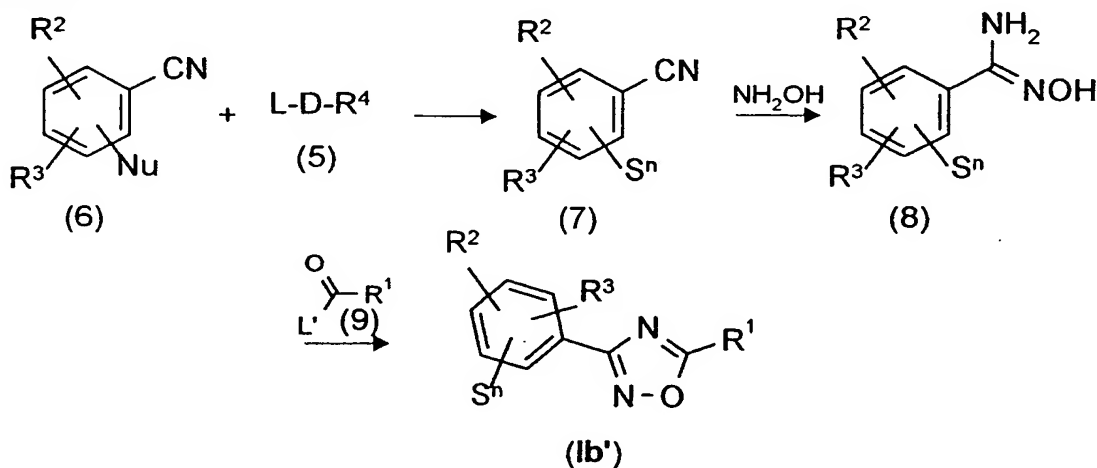
Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in alkoholischer oder wässriger Lösung verwendet werden.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia), die an Stelle des in (Ia') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar.

Die Reaktion von aromatischen Nitrilen der allgemeinen Formel (6) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5) führt gemäß Schema 2 zu den durch die Seitenkette S^n ($n=1,2,3,4$) substituierten aromatischen Cyaniden der allgemeinen Formel (7).

Hierzu werden die Nitrile (6) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, bevorzugt auf 40 bis 80°C deprotoniert und anschließend mit den Elektrophilen (5) versetzt. Die erhaltene Lösung wird über einen Zeitraum von 0,25 bis 2 Stunden auf 40 bis 80°C erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das Produkt wird nach Waschen und Trocknen ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Erfindungsgemäß sind als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride, bevorzugt Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums und Calciums einsetzbar. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Schema 2:



mit L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;
 L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 Nu = OH, SH, NH_2 = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oder
 Nu = $-B-OH$, $-B-SH$, $-B-NH_2$ = B-VH gemäß der zuvor genannten Definitionen;
 S^n = S^1 , S^2 , S^3 , S^4 oder S^5 gemäß der zuvor genannten Definitionen;

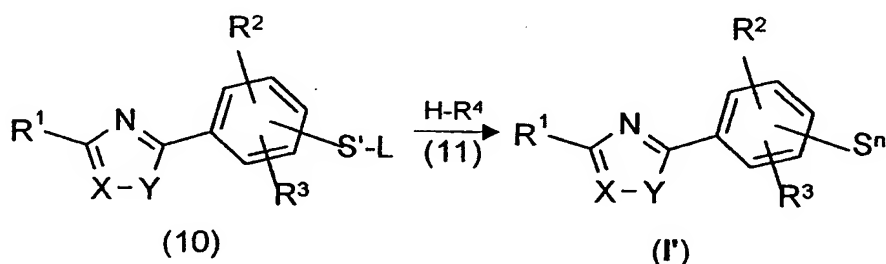
Diese Nitrile lassen sich in bekannter Weise (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1991, S. 340) in die aromatischen

Amidoxime der allgemeinen Formel (8) überführen. Im basischen Milieu liefern diese Amidoxime unter Reaktion mit den Carbonsäurederivaten (9) die Oxadiazole der Formel (Ib'). Hierzu werden die Amidoxime (8) mit den Carbonsäurederivaten (9) in einem inerten Lösemittel, bevorzugt ein Alkohol, besonders bevorzugt Ethanol, gelöst und unter Einwirkung einer Base erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Als Basen kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat sind als Base besonders bevorzugt.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib), die an Stelle des in (Ib') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar. In der Seitenkette weiter funktionalisierte Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib) sind unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen zugänglich.

Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (10), die am aromatischen Ring eine durch eine Abgangsgruppe substituierte Seitenkette tragen lassen sich erfindungsgemäß durch Umsetzung mit den Nukleophilen der allgemeinen Formel (11) in Verbindungen der allgemeinen Formel (I') überführen (Schema 3).

Schema 3:



mit L= Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 S'= -B-V-D, -V-D wobei B, V und D die in den Definitionen angegebene Bedeutung haben;
 Sn= S¹, S², S³, S⁴ oder S⁵ mit der zuvor genannten Bedeutung;

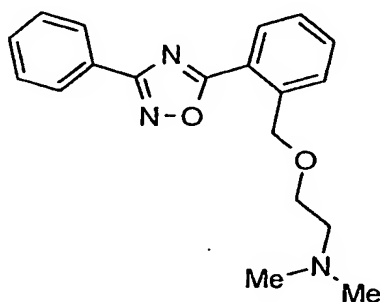
Hierzu werden die Verbindungen (10) in einem inerten Lösemittel gelöst und nach Zusatz der Nukleophile (11) über einen Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden, bevorzugt 1 bis 1,5 Stunden, auf 50 bis 120°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (I), die an Stelle des in (I') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise darstellbar. Die Synthese von in den Seitenketten weiter funktionalisierten Oxadiazolen der allgemeinen Formel (I) ist unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen durchführbar.

Die vorliegende Erfindung soll anhand der folgenden Synthesevorschriften näher erläutert werden ohne sie auf deren Gegenstand zu beschränken.

Beispiel 1: 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxymethyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des Benzoessäureamidoxims:

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 10,3 g Benzoessäurenitril in 100 ml Ethanol gegeben und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (13,4g = 98,5% der Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

b) Darstellung des 5-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

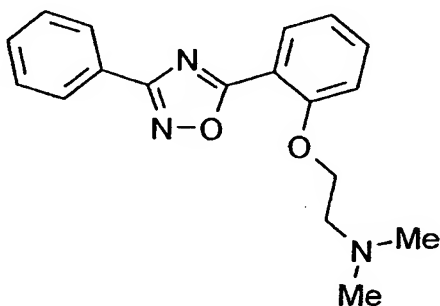
1,36 g Benzoessäureamidoxim werden zu einer frisch hergestellten Lösung aus 0,46 g Natrium in 50 ml wasserfreiem Ethanol gegeben und 15 Minuten gerührt. Anschließend gibt man 2,68 g Phthalid unter Rühren zu und erhitzt für 15 Stunden unter Rückfluß. Die dunkelrote Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es mit 2 N Salzsäure neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet,

eingengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (98:2) chromatographiert. Ausbeute: 1,2 g (48 % d. Th.).

c) Darstellung von 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxymethyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

1 g 5-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 20 ml DMF gelöst und mit 0,2 g Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt. Man rührt anschließend noch 30 Minuten bei 20-23°C und gibt dann eine zuvor 30 Minuten gerührte Mischung aus 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid und 0,22 g Natriumhydrid (60% in Öl) in 20 ml DMF zu. Diese Mischung wird erhitzt man für 5 Stunden auf 100°C, verdampft anschließend das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2 N Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureesthylester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und an Kieselgel chromatographiert (Methanol). Das Produkt wird mit etherischer HCl-Lösung ins Hydrochlorid überführt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 0,07 g (5 % d. Th.), Smp.: 107°C (Zers.).

Beispiel 2: 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



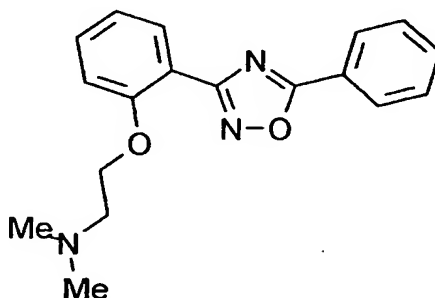
a) Darstellung des 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols: 6,8 g

Benzoessäureamidoxim und 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 150 ml wasserfreiem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 3 mal 25 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf ca. 1/3 des Volumens eingengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Unter Kühlung wird mit 2N Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zum restlosen Entfernen des Wassers wird in Dichlormethan gelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Ausbeute: 12,9 g (92% d. Th. bez. auf Benzoessäureamidoxim). Smp.: 156-158°C.

b) Darstellung des 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 60 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 2,88 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt, man läßt über Nacht stehen und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (64% d. Th.). Smp.: 186-187°C.

Beispiel 3: 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy]-benzoesäurenitrils:

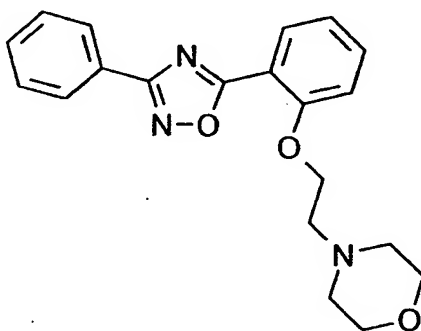
23,8 g 2-Hydroxybenzoesäurenitril werden mit 6,0 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl in 200 ml Dioxan 30 Minuten bei 60°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 100 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 28,8 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 6,0 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 30 Minuten bei 60°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 4 mal 8 Minuten bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt und anschließend das Lösemittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und 1N Natronlauge versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft. Ausbeute: 19,6 g (52% d. Th.).

b) Darstellung des 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy]-benzoesäureamidoxims:

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 19,0 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoesäurenitril in 150 ml Ethanol gegeben und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (16 g = 72% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

c) Darstellung des 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

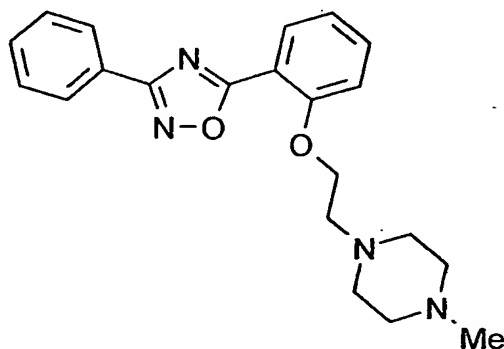
4,46 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethoxy-benzoesäureamidoxim und 5,44 g Benzoelsäuremethylester werden in 150 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 2 mal 11 Minuten (mit 5 Minuten Unterbrechung) bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g (36d. Th.). Smp.: 174-175°C

Beispiel 4: 5-{2-[2-(Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 75 ml absolutes Dioxan, versetzt mit 3,72 g 2-(Morpholino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Die

vereinigten Lösungen werden 6 Stunden bei 100°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 1,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 g (49% d. Th.). Smp.: 194-195°C.

Beispiel 5: 5-{2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



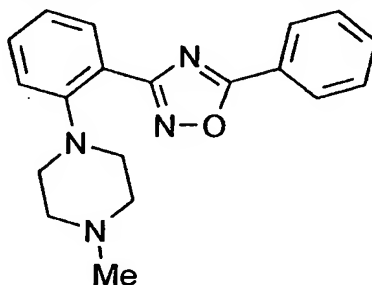
a) Darstellung von 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

1,85 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 80 ml Methylethylketon gelöst, mit 5 ml 1,2-Dibromethan, 6 g Kaliumcarbonat und mit 0,1 g Kaliumiodid versetzt. Die Mischung erhitzt man 12 Stunden unter Rückfluß und filtriert nach dem Abkühlen den Niederschlag ab. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt und an Kieselgel zunächst mit Toluol, dann mit Dichlormethan als Eluent chromatographiert. Ausbeute: 2,3 g (86% d. Th.).

b) Darstellung von 5-{2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol: 1,72 g 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in

50 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 2 g N-Methylpiperazin versetzt. Die Lösung wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (90/10) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,7 g (78% d. Th.). Smp.: 251-253°C.

46

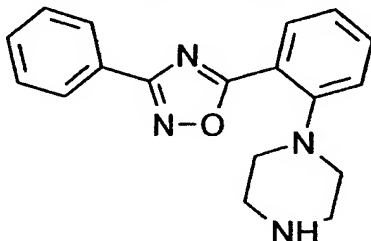
Beispiel 6: 5-Phenyl-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol**a) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)piperazin:**

(in Analogie zu G. E. Martin, R. J. Elgin, J. R. Mathiasen, C. B. Davis, J. M. Kesslick,
 5 J. Med. Chem. 32 (1989) 1052-1056)

b) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)-4-methylpiperazin:

7,48 g 1-(2-Cyanophenyl)-piperazin werden mit 30 ml Formaldehyd und 30 ml
 Ameisensäure 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Lösemittel werden im Vakuum
 10 verdampft und der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser versetzt. Mit
 20%iger Natronlauge wird alkalisch gestellt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit
 Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im
 Vakuum eingeeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol
 (70:30, versetzt mit 1% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert.

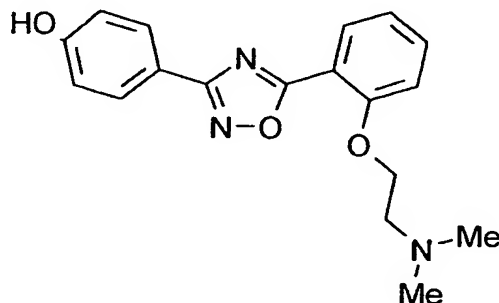
15 Ausbeute: 6,7 g (83% d. Th.).

c) Die Darstellung der Amidoxime erfolgt gemäß der für Beispiel 3b beschriebenen Vorgehensweise.**d) Die Darstellung der 1,2,4-Oxadiazole erfolgt gemäß der für Beispiel 3c beschriebenen Vorgehensweise.****Beispiel 7: 3-Phenyl-5-[2-(piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol****a) Darstellung von 2-(Piperazin-1-yl)-benzoesäuremethylester:**

(in Analogie zu G. S. Poindexter, M. A. Bruce, K. L. LeBoulluec, I. Monkovic,
 Tetrahedron Lett. 35 (1994) 7331-7334)

b) Darstellung von 5-[2-(Piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

1,36 g Benzoessäureamidoxim und 2,34 g 2-(Piperazin-1-yl)-benzoessäureethylester Maleinat werden mit 0,92 g Natrium in 100 ml wasserfreiem Ethanol versetzt und 6 mal 30 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 350 W in der Mikrowelle
 5 erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Dichlormethan gegen Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Ausbeute: 90 mg (3% d. Th.). Smp.: 254-
 10 255°C.

Beispiel 8: 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol**a) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäuremethylester:**

15 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 4,4 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 200 ml absolutes Acetonitril, versetzt mit 17,4 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 5,2 g 60%ige Natriumhydrid-
 20 Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 1 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit
 25 Essigester/Methanol (1:1) chromatographiert. Man erhält so 14,6 g eines gelben Öls (65% d. Th.).

b) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäure:

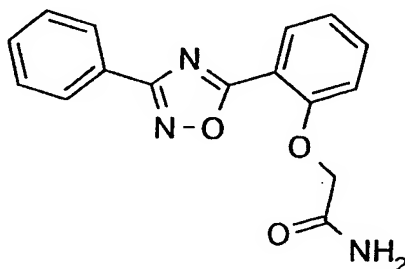
4,4 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäuremethylester werden mit 30 ml
 30 5N Salzsäure 15 Minuten bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Es wird mit Essigester extrahiert, die Wasserphase eingeeengt und aus Acetonitril/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 4,2 g (86% d. Th.).

c) Darstellung von 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol:

2,45 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoesäure werden mit 1,91 g N-Ethyl-N-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid und katalyt. Mengen

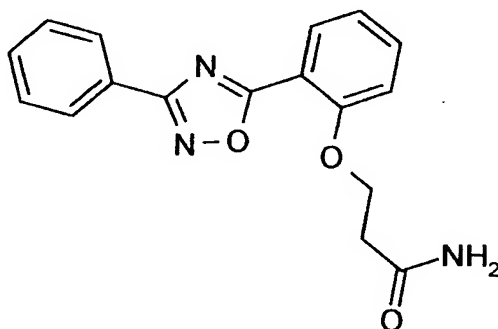
- 5 Hydroxybenzotriazol in 50 ml DMF gelöst. Nach 15 Minuten gibt man 1,52 g 4-Hydroxybenzoesäureamidoxim hinzu und erhitzt die Mischung 15 Minuten bei 700 W in der Mikrowelle. Es wird eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Ethanol filtriert und wie oben beschrieben in das
- 10 Salz überführt. Ausbeute: 1,1 g (29% d. Th.). Smp.: 170°C Zers.

Beispiel 9: 5-{2-[(Carboxamido)methyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



- 15 3,57 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 70 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 0,6 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 30 Minuten bei 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 1,4 g 2-Chloressigsäureamid und rührt für 2 Stunden bei 100°C. Anschließend dampft man das Lösemittel im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und abgesaugt. Der Niederschlag wird
- 20 nacheinander mit Methanol und Essigsäureethylester ausgekocht. Ausbeute: 3,3 g (75 % d. Th.). Smp.: 249-251°C.

Beispiel 10: 5-{2-[2-(Carboxamido)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des 5-{2-[2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

4,1 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 60 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 0,688 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl versetzt. Zu dieser Mischung gibt man 3,15 g 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxan und rührt für 4 Stunden bei 100°C. Nach dem Abkühlen verdampft man das Lösemittel im Vakuum und versetzt den Rückstand mit Wasser. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Die verbleibende Lösung wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester chromatographiert. Ausbeute: 2,5 g (41 % d. Th.).

b) Darstellung von 5-{2-[2-(Carboxyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

2,5 g 5-{2-[2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 50 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von Chrom(VI)oxid in 30proz. Schwefelsäure tropfenweise versetzt. Man rührt anschließend noch 20 Stunden bei 20-23°C und gibt dann unter Kühlung bei 5°C 25 ml Isopropanol zu. Die Mischung wird in eine Suspension von 100 ml Dichlormethan und 100 ml Wasser gegeben und die organische Phase abgetrennt. Man extrahiert die Wasserphase noch einmal mit Dichlormethan und die vereinigten organischen Lösungen nochmals mit Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat, engt im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (97:3). Das Produkt wird aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Ausbeute: 0,23 g (11 % d. Th.), Smp.: 170-171°C.

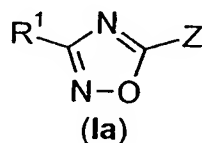
c) Darstellung von 5-{2-[2-(Carboxamido)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

0,8 g 5-{2-[2-(Carboxyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man dann 2 ml Oxalylchlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt noch 1,5 Stunden bei 20 °C. Das Lösemittel wird im Vakuum verdampft und mit 30 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Unter Kühlung gibt man ammoniakalische Dichlormethan-Lösung zu, bis das Reaktionsmedium basisch reagiert. Man läßt 14 Stunden stehen, versetzt mit Wasser, trennt den entstandenen Niederschlag und die Dichlormethan-Phase ab und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach dem Einengen beträgt der Rückstand 0,7 g. Dieser wird an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (98:2) chromatographiert und das Produkt aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 0,24 g (33 % d. Th.), Smp.: 137-138 °C.


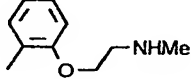

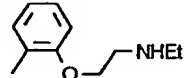

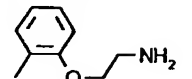

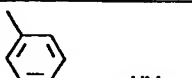
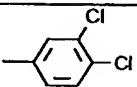
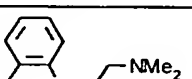

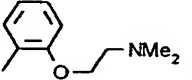
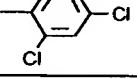
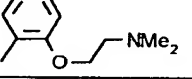
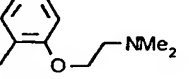
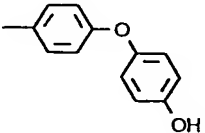
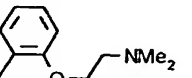
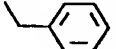
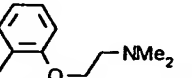
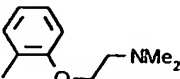
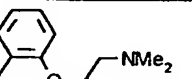

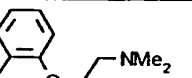

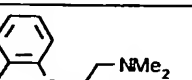
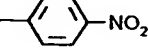
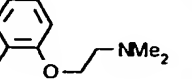

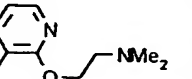
In Analogie zu den zuvor beschriebenen Verfahren und Synthesebeispielen wurden u.a. die folgenden Verbindungen dargestellt:


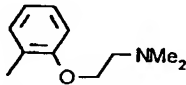
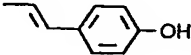
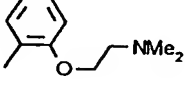

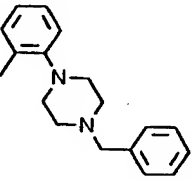

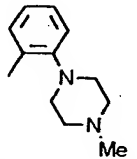
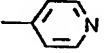
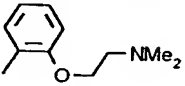

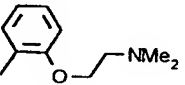

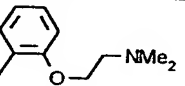
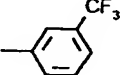
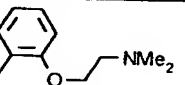

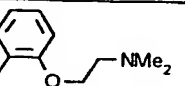

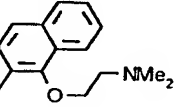
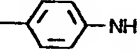
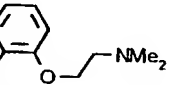
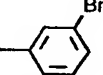
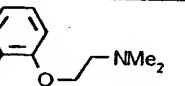
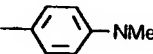
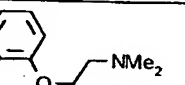

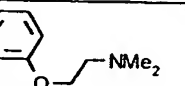
Tabelle 1: Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia)

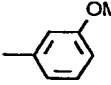
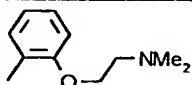
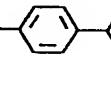
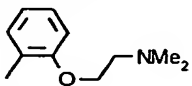
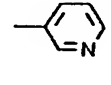
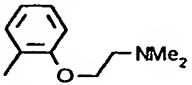
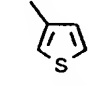
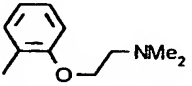
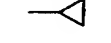
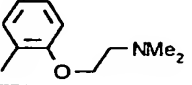
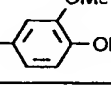
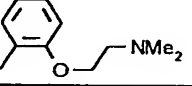
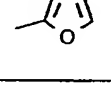
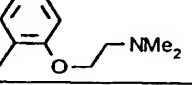
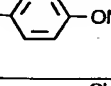
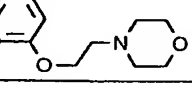
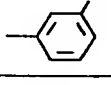
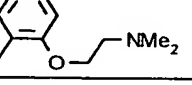
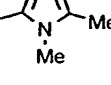
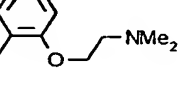
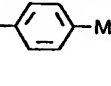
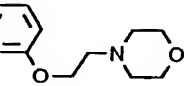
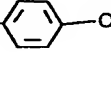
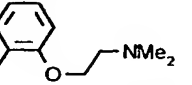
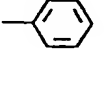
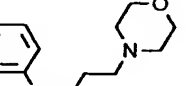
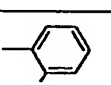
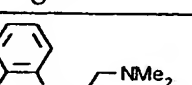
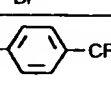
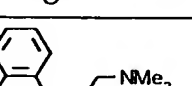
5


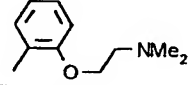

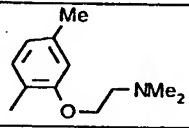

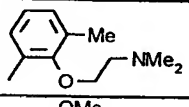

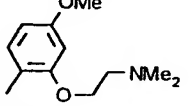
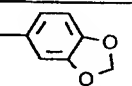
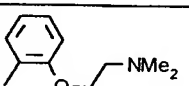
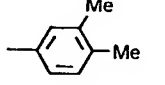
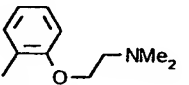

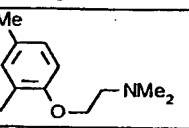

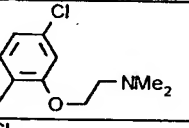

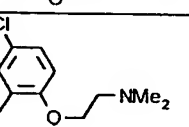

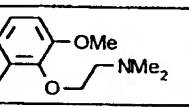

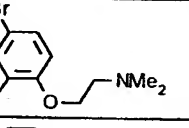
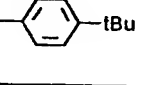
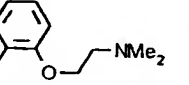
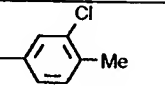
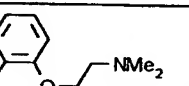
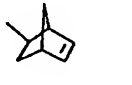
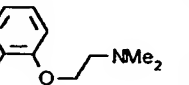
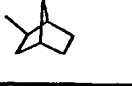
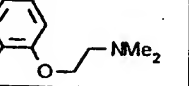


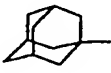
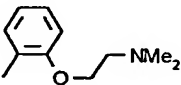

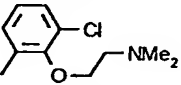

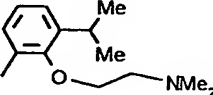
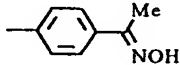
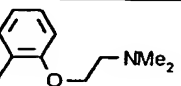
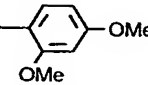
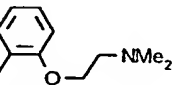

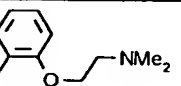

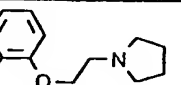
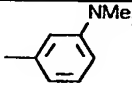
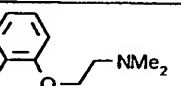

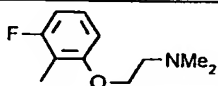

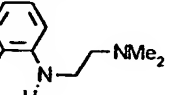

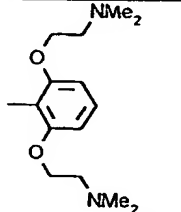

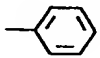




| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|----------------|---|----------------------|--|
| 11 | | | 220-221 ^a | 5-{3-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 12 | | | 157-158 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 13 | | | 164-165 ^a | 5-{2-[2-(N-Pyrrolidinyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 14 | | | 194-195 ^a | 5-{2-[2-(N-Piperidinyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 15 | | | 141-142 ^a | 5-{2-[2-(N-Ethyl-N-phenylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 16 | | | 104-105 | 5-[2-(Cyanomethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 17 | | | 205 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 18 | | | 211 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 19 | | | 194 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 20 | | | 167-168 ^a | 5-{2-[2-(N-Benzylamino)ethyl]-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 21 | | | 185-186 ^a | 5-{2-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |


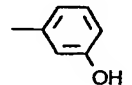

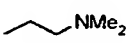

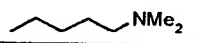

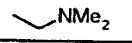

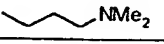

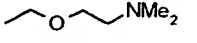

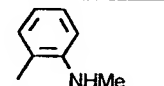

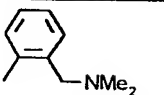

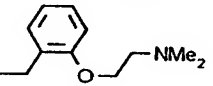

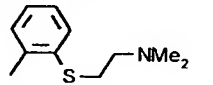

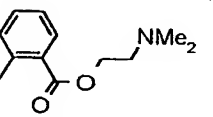

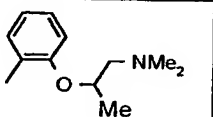

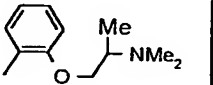

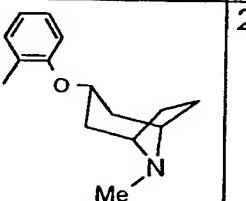

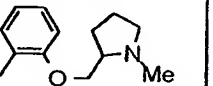
| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|-----------------------------|--|
| 22 |  |  | 205-206 ^a | 5-{2-[2-(N-Methylamino)ethyl]-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 23 |  |  | 161-162 ^a | 5-{2-[2-(N-Ethylamino)ethyl]-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 24 |  |  | 212-214 ^a | 5-[2-(2-Aminoethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 25 |  |  | 219-220 ^a | 5-{4-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 26 |  |  | 233 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-dichlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 27 |  |  | 167-168 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-chlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 28 |  |  | 185 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2,4-dichlor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 29 | Me |  | 94 ^b (Zers.) | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-methyl-1,2,4-oxadiazol |
| 30 |  |  | 120-122 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(4-hydroxyphenyl)oxy-phenyl]-1,2,4-oxadiazol |
| 31 |  |  | 150-153 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-benzyl-1,2,4-oxadiazol |
| 32 |  |  | 167 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-{2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1,2,4-oxadiazol |
| 33 |  |  | 196-197 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 34 |  |  | 199 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-fluor-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 35 |  |  | 250 ^a (Zers.) | 5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)phenyl]-3-(4-nitro-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 36 |  |  | 273-274 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-pyridin-3-yl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |


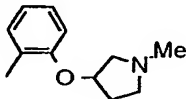

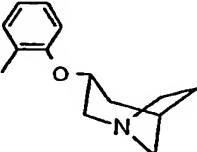

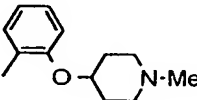

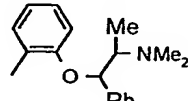

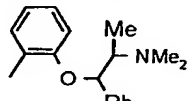

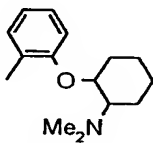

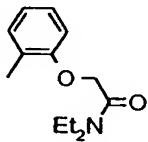

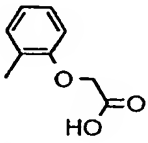

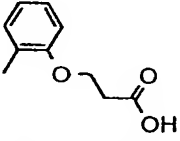

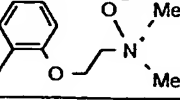

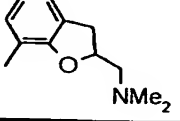
| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|-----------------------------|---|
| 37 |  |  | 166-167 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 38 |  |  | 102 ^a (Zers.) | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-vinyl]-1,2,4-oxadiazol |
| 39 |  |  | 212-214 ^a | 5-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 40 |  |  | 218-220 ^a | 5-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 41 |  |  | 220 ^a (Zers.) | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 42 |  |  | 186 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-thienyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 43 |  |  | 185 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 44 |  |  | 185 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 45 |  |  | 216-220 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 46 |  |  | 235-236 ^a | 5-{1-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-naphth-2-yl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 47 |  |  | 245 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-amino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 48 |  |  | 192-194 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 49 |  |  | 225-230 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazol |
| 50 |  |  | 197-199 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-methoxy)-phenyl-1,2,4-oxadiazol |


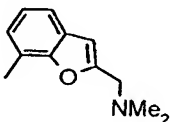

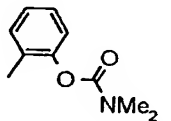
| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|----------------------|---|
| 51 |  |  | 148 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 52 |  |  | 157-158 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-isopropyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 53 |  |  | 188-189 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 54 |  |  | 186-189 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-thienyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 55 |  |  | 154-155 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol |
| 56 |  |  | 210-213 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 57 |  |  | 176-178 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-furyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 58 |  |  | 189-191 ^a | 5-{2-[2-(N-Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 59 |  |  | 152 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 60 |  |  | 169-171 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(1,5-dimethylpyrrol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol |
| 61 |  |  | 197-199 ^a | 5-{2-[2-(N-Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 62 |  |  | 190-193 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-ethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 63 |  |  | 199-214 ^a | 5-{2-[3-(N-Morpholino)propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 64 |  |  | 175-178 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 65 |  |  | 208-212 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol |

| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|-----------------------------|---|
| 66 |  |  | 170-175 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-ethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 67 |  |  | 177-178 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-methyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 68 |  |  | 174-175 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-methyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 69 |  |  | 219 ^a (Zers.) | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-methoxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 70 |  |  | 216-219 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol |
| 71 |  |  | 213-216 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 72 |  |  | 186-189 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-methyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 73 |  |  | 205-207 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-chlor-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 74 |  |  | 197-200 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-chlor-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 75 |  |  | 190-197 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-methoxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 76 |  |  | 211-212 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-brom-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 77 |  |  | 173-175 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-tert-butyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 78 |  |  | 217-220 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 79 |  |  | 157 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-norbornen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol |
| 80 |  |  | 170 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-norbornanyl)-1,2,4-oxadiazol |

| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|---------------------------------|---|
| 81 |  |  | 247 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(1-adamantyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 82 |  |  | 188-189 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-chlor-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 83 |  |  | 218-220 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-isopropyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 84 |  |  | 259-262 ^a (Zers.) | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(ethyl-1-hydroxyimino)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol |
| 85 |  |  | 180-182 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 86 |  |  | 105-116 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-cyclopentyl-1,2,4-oxadiazol |
| 87 |  |  | 175-178 ^a | 5-{2-[2-(N-Pyrrolidino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-fluorphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 88 |  |  | 188 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[3-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazol |
| 89 |  |  | 111-113 ^b | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-6-fluor-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 90 |  |  | 204-205 ^a | 5-{2-N-[2-(N',N'-Dimethylamino)-ethyl]aminophenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 91 |  |  | 220-223 ^a (Zers.) | 5-{2,6-bis[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 92 |  |  | 110-111 | 3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 93 |  |  | 156-158 | 5-(2-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 94 |  |  | 106-107 | 5-(2-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |

| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|---------------------------------|---|
| 95 |  |  | 199-200 | 5-(3-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 96 |  |  | 176 ^a | 5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 97 |  |  | 183-184 ^a | 5-(4-N,N-Dimethylamino-butyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 98 |  |  | 235-236 ^a | 5-(N,N-Dimethylamino-methyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 99 |  |  | 163-164 ^a | 5-(3-N,N-Dimethylamino-propyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 100 |  |  | 155-156 ^a | 5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 101 |  |  | 154-157 ^a | 5-(2-N-Methylamino-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 102 |  |  | 221 ^a (Zers.) | 5-[2-(N,N-Dimethylamino-methyl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 103 |  |  | 112-115 ^a (Zers.) | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-ethyl)oxy-phenyl]methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 104 |  |  | 190 ^a (Zers.) | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-ethyl)mercapto-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 105 |  |  | 102 ^b | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-ethyl)oxycarbonyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 106 |  |  | 212-214 ^a | 5-{2-[1-(N,N-Dimethylamino-methyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 107 |  |  | 193-194 ^a | 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino-propyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 108 |  |  | 241-242 ^a | 5-[2-(N-Methyl-8-azabicyclo-[3,2,1]-octan-3-yl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 109 |  |  | 195-197 ^a | 5-{2-[(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-methyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |

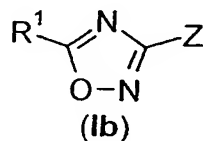
| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|----------------------|--|
| 110 |  |  | 205-206 ^a | 5-{2-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 111 |  |  | 206-207 ^a | 5-{2-(1-Azabicyclo-[3,2,1]-octan-3-yl)oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 112 |  |  | 208-209 ^a | 5-{2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 113 |  |  | 130-132 ^a | 5-{2-[(2(S)-N,N-Dimethylamino)-(1(S)-phenyl)-propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 114 |  |  | 140-142 ^a | 5-{2-[(2(R)-N,N-Dimethylamino)-(1(R)-phenyl)-propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 115 |  |  | 180-182 ^a | 5-{2-(2-N,N-Dimethylaminocyclohexyl)oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 116 |  |  | 84-85 | 5-{2-(N,N-Diethylaminocarbonyl)methoxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 117 |  |  | 175-176 | 5-[2-(Carboxymethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 118 |  |  | 170-171 | 5-[2-(2-Carboxyethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 119 |  |  | 162-163 | 5-{2-[2-(N,N-Dimethyl-N-oxidoamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 120 |  |  | 236-237 ^a | 5-[2-N,N-Dimethylaminomethyl-2,3-dihydro-benzo[b]furan-7-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |


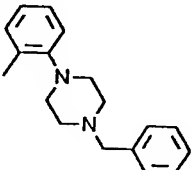
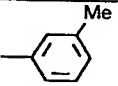
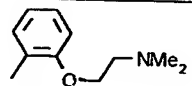
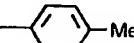
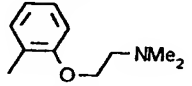
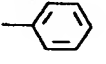
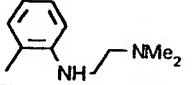
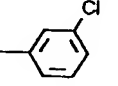
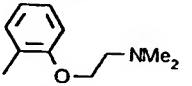
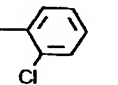
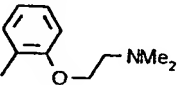
| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|----------------------|---|
| 121 |  |  | 252-253 ^a | 5-[2-N,N-Dimethylaminomethyl-benzo[b]furan-7-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 137 |  |  | 120-121 | 5-[2-(N,N-Dimethylamino)-carbonyloxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol |

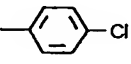
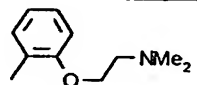
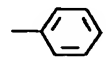
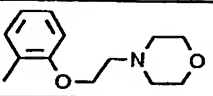
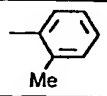
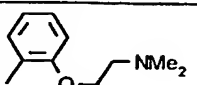
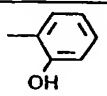
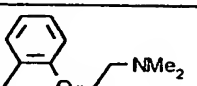
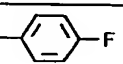
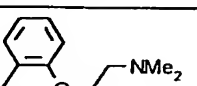
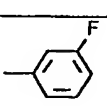
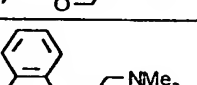
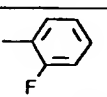
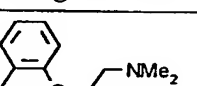
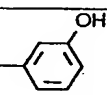
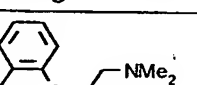
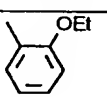
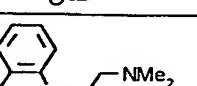
a) Hydrochlorid; b) Fumarat

Tabelle 2: Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib)

5



| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|----------------------|--|
| 122 |  |  | 122-123 | 3-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)-phenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 123 |  |  | 197-198 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 124 |  |  | 189-191 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 125 |  |  | 194-195 ^a | 3-{2-N-[2-(N',N'-Dimethylamino)-ethyl]aminophenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol |
| 126 |  |  | 195-196 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 127 |  |  | 156-157 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |

| Beispiel | R ¹ | Z | Smp. [°C] | chemische Bezeichnung |
|----------|---|---|----------------------|--|
| 128 |  |  | 209-210 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 129 |  |  | 166-167 ^a | 3-[2-(2-N-Morpholinoethyl)oxy-phenyl]-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 130 |  |  | 189-190 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 131 |  |  | 167-168 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 132 |  |  | 217-218 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 133 |  |  | 174-175 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 134 |  |  | 196-197 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 135 |  |  | 188-189 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |
| 136 |  |  | 144-145 ^a | 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol |

a) Hydrochlorid;

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu oder Aktivität an den verschiedensten Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

- 5 *In vitro* und *in vivo* Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, globale und fokale Ischämie, Schädel-Hirn-Trauma, Hirn-Ödem und Hirn-Druck auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität und somit vermehrter Transmitterfreisetzung beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von
10 besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in
15 Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R. Schwarcz und B. Meldrum, The Lancet 11 (1985) 140). Weiterhin sind Substanzen wie z.B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure
20 (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen - wie z.B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer - auftreten. Substanzen und Ionen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor
25 verbundenen Ionenkanals hemmen - wie z.B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren - schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens spielen.

- 30 Der Nachweis der Wirkung am AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350).

Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 μ M.

Tabelle 3: Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

| Beispiel | AMPA Inh. [%] |
|----------|------------------|
| 21 | 98 |
| 17 | 97 |
| 34 | 97 |
| 8 | 97 |
| 3 | 96 |
| 13 | 96 |
| 14 | 96 |
| 24 | 96 |
| 22 | 94 |
| 23 | 93 |
| 37 | 93 |
| 27 | 91 |
| 20 | 90 |
| 28 | 87 |
| 33 | 87 |
| 2 | 86 |
| 12 | 85 |
| 19 | 86 |

| Beispiel | AMPA Inh. [%] |
|----------|------------------|
| 48 | 85 |
| 5 | 84 |
| 54 | 81 |
| 68 | 81 |
| 18 | 80 |
| 42 | 79 |
| 43 | 77 |
| 4 | 71 |
| 64 | 65 |
| 45 | 64 |
| 44 | 62 |
| 47 | 59 |
| 59 | 54 |
| 57 | 51 |
| 40 | 37 |
| 67 | 28 |
| 31 | 23 |

Der Nachweis der Affinität zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B.

5 Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt.

Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10µM.

Die Hemmwerte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Hemmung am Na-Kanal ([^3H]-BTX)

| Beispiel | Na ⁺ -Kanal Inh. [%] |
|----------|------------------------------------|
| 14 | 100 |
| 20 | 100 |
| 21 | 100 |
| 68 | 100 |
| 23 | 99 |
| 64 | 99 |
| 13 | 95 |
| 22 | 94 |
| 37 | 93 |
| 67 | 92 |
| 3 | 91 |
| 28 | 91 |
| 12 | 90 |
| 24 | 89 |
| 42 | 89 |
| 44 | 89 |
| 34 | 88 |
| 40 | 88 |

| Beispiel | Na ⁺ -Kanal Inh. [%] |
|----------|------------------------------------|
| 8 | 87 |
| 2 | 86 |
| 18 | 85 |
| 48 | 85 |
| 33 | 84 |
| 19 | 83 |
| 31 | 82 |
| 17 | 80 |
| 45 | 79 |
| 4 | 79 |
| 27 | 79 |
| 5 | 78 |
| 47 | 74 |
| 43 | 72 |
| 59 | 70 |
| 54 | 62 |
| 57 | 54 |

Zellschädigungen durch Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie und Ischämie führen durch
 5 eine Mangelversorgung zu einem reduzierten Angebot von Energieträgern wie z.B.
 Glucose in Neuronen.

Effekte von Histamin Rezeptor Antagonisten auf Hypoxie- und Hypoglykämie-
 induzierte Schädigung von 2-Deoxyglukose-Aufnahme wurde an Ratten
 Hippocampus Slice-Präparationen untersucht (S. Shibata und S. Watanabe,
 10 Neuroscience Letters 151 (1993) 138). Zugabe von Histamin verschlimmert die

Ischämie-induzierte Abnahme der 2-Deoxyglukose-Aufnahme. Es wurde gezeigt, daß Histamin H1 Rezeptor Antagonisten die ischämie-induzierte Reduktion der 2-Deoxyglukose-Aufnahme verbessern, während Histamin H2 Rezeptor Antagonisten hierauf keinen Effekt haben. Der protektive Effekt von Histamin H1 Rezeptor

- 5 Antagonisten kann durch Histamin aufgehoben werden. Diese Untersuchung legt nahe, daß Histamin Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Ischämie-induzierten Reduktion des Glucose-Metabolismus spielen.

Exzessive neuronale Aktivität kann in Kombination mit einem massiven Anstieg von Neurotransmittern zu einer neuronalen Degeneration in Tiermodellen mit transienter

10 cerebraler Ischämie führen (H. Benveniste, H. Drejer, A. Schousboe, N.H. Diemer, J. Neurochem. 43 (1984) 1369). Neuronale Aktivität kann durch Substanzen, die an Neurotransmitter Rezeptoren binden wie z.B. 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) inhibitiert werden (R. Andrade, R.A. Nicoll, Soc. Neurosci. Abstr. 11 (1985) 297). Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß Administration von 5-Hydroxytryptamin

- 15 Agonisten in Tiermodellen mit Okklusion der mittleren Cerebralarterie zu einer Reduktion des Infarktvolumen führen (J.H.M. Prehn, C. Backhaus, C. Karkoutly, J. Nuglisch, B. Peruche, C. Rossberg, J. Kriegstein, Eur. J. Pharmacol. 203 (1991) 213).

- 20 Als Testsystem für den Nachweis der Affinität zu den folgenden Rezeptoren wurden Rezeptorbindungsstudien nach den folgenden Referenzen durchgeführt:

Histamin H1 (S. Dini et al. Agents and Actions 33 (1991) 181);

5-Hydroxytryptamin 1A (M.D. Hall et al., J. Neurochem. 44 (1985) 1685);

5-Hydroxytryptamin 2A (J.E. Leysen et al., Mol Pharmacol. 21 (1982) 301);

- 25 Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10µM. Tabelle 5 faßt die Hemmwerte an obigen Rezeptoren zusammen:

Tabelle 5a:

| Beispiel | H1 Inh.[%] |
|----------|---------------|
| 2 | 99 |
| 40 | 99 |
| 3 | 98 |

Tabelle 5b:

| Beispiel | HT1A Inh.[%] |
|----------|-----------------|
| 8 | 100 |
| 47 | 98 |
| 27 | 97 |

Tabelle 5c:

| Beispiel | HT2A Inh.[%] |
|----------|-----------------|
| 13 | 100 |
| 17 | 99 |
| 67 | 99 |

Tabelle 5a:

| Beispiel | H1 Inh. [%] |
|----------|----------------|
| 45 | 98 |
| 34 | 96 |
| 19 | 95 |
| 54 | 95 |
| 18 | 94 |
| 31 | 94 |
| 8 | 94 |
| 42 | 94 |
| 37 | 93 |
| 28 | 92 |
| 13 | 91 |
| 27 | 90 |
| 57 | 90 |
| 67 | 90 |
| 64 | 88 |
| 12 | 87 |
| 14 | 87 |
| 33 | 87 |
| 43 | 86 |
| 59 | 84 |
| 47 | 82 |
| 17 | 78 |
| 48 | 78 |
| 21 | 75 |

Tabelle 5b:

| Beispiel | HT1A Inh. [%] |
|----------|------------------|
| 33 | 97 |
| 19 | 96 |
| 34 | 95 |
| 37 | 94 |
| 31 | 93 |
| 64 | 93 |
| 2 | 91 |
| 13 | 91 |
| 17 | 91 |
| 24 | 91 |
| 45 | 91 |
| 18 | 90 |
| 40 | 88 |
| 23 | 87 |
| 54 | 85 |
| 68 | 84 |
| 3 | 79 |
| 22 | 77 |
| 42 | 77 |
| 28 | 75 |
| 57 | 72 |
| 43 | 69 |
| 44 | 65 |
| 5 | 63 |

Tabelle 5c:

| Beispiel | HT2A Inh. [%] |
|----------|------------------|
| 18 | 97 |
| 40 | 97 |
| 14 | 96 |
| 33 | 96 |
| 34 | 96 |
| 47 | 96 |
| 3 | 95 |
| 8 | 95 |
| 45 | 95 |
| 12 | 94 |
| 27 | 94 |
| 54 | 94 |
| 4 | 93 |
| 23 | 93 |
| 44 | 93 |
| 59 | 93 |
| 28 | 92 |
| 48 | 92 |
| 64 | 92 |
| 2 | 91 |
| 31 | 91 |
| 21 | 90 |
| 42 | 90 |
| 22 | 88 |

Tabelle 5a:

| Beispiel | H1 Inh. [%] |
|----------|----------------|
| 5 | 74 |
| 44 | 74 |
| 68 | 74 |
| 22 | 64 |
| 23 | 63 |
| 4 | 44 |
| 24 | 27 |
| 20 | 19 |

Tabelle 5b:

| Beispiel | HT1A Inh. [%] |
|----------|------------------|
| 12 | 56 |
| 48 | 54 |
| 4 | 50 |
| 67 | 49 |
| 21 | 48 |
| 59 | 46 |
| 20 | 43 |
| 14 | 28 |

Tabelle 5c:

| Beispiel | HT2A Inh. [%] |
|----------|------------------|
| 68 | 87 |
| 19 | 84 |
| 5 | 81 |
| 20 | 79 |
| 37 | 78 |
| 57 | 77 |
| 24 | 58 |
| 43 | 58 |

Nach H. Takahashi et al. (Stroke 26 (1995) 1676) sind Sigma Rezeptoren am Mechanismus von akuten Schädigungen nach transientser fokaler Ischämie involviert.

- 5 Takahashi et al. konnten beispielsweise bei der Untersuchung eines potenten Liganden des Sigma Rezeptors im Modell der transienten fokalen Ischämie eine Reduktion des Infarkt volumens nachweisen.

- Als Testsystem für den Nachweis der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zum Sigma Rezeptor wurden Rezeptorbindungsstudien nach E.W. Karbon, K. Naper, M.J. Pontecorvo, Eur. J. Pharmacol. 193 (1991) 21 durchgeführt. Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10µM. Die Hemmwerte sind in untenstehender Tabelle angegeben.

- 15 Tabelle 6:

| Beispiel | Sigma Inh. [%] |
|----------|-------------------|
| 14 | 93 |
| 44 | 93 |
| 5 | 90 |
| 45 | 85 |

| Beispiel | Sigma Inh. [%] |
|----------|-------------------|
| 64 | 76 |
| 34 | 75 |
| 19 | 74 |
| 48 | 74 |

| Beispiel | Sigma Inh. [%] |
|----------|-------------------|
| 20 | 84 |
| 27 | 84 |
| 28 | 84 |
| 13 | 83 |
| 37 | 82 |
| 59 | 82 |
| 18 | 80 |
| 23 | 79 |
| 68 | 79 |
| 22 | 78 |
| 31 | 77 |
| 33 | 77 |
| 21 | 76 |
| 40 | 76 |

| Beispiel | Sigma Inh. [%] |
|----------|-------------------|
| 12 | 68 |
| 54 | 68 |
| 17 | 65 |
| 2 | 62 |
| 3 | 62 |
| 8 | 59 |
| 42 | 57 |
| 47 | 56 |
| 67 | 54 |
| 24 | 52 |
| 57 | 49 |
| 4 | 41 |
| 43 | 0 |

Der Nachweis für die neuroprotektive Wirkung in vivo wurde in einem Schlaganfallmodell an der Ratte durchgeführt. Dabei wird eine permanente focale
 5 cerebrale Ischämie durch die operative Occlusion der Arteria cerebri media (MCAO) induziert (basierend auf A. Tamura, D.I. Graham, J. McCulloch und G.M. Teasdale, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1 (1981) 53-60).

Mit 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
 (Beispiel 2) gelang es, das Läsionsvolumen deutlich und signifikant zu verkleinern.

10

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel I bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise:
 15 Status epilepticus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amyotrophe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke, globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische

Polyneuropathie, Tinnitus, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte,
- 10 Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der
- 15 Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten
- 20 werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder

25 Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder

35 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise
5 bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen
10 enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol
15 beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfractionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline,
20 Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

25 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral - insbesondere auf dem Wege der Infusion - intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit
30 verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt
35 werden.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

15

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

20

| A) | <u>Tabletten</u> | <u>pro Tablette</u> |
|----|---------------------|---------------------|
| | Wirkstoff | 100 mg |
| | Milchzucker | 140 mg |
| 25 | Maisstärke | 240 mg |
| | Polyvinylpyrrolidon | 15 mg |
| | Magnesiumstearat | 5 mg |
| | | <hr/> 500 mg |

30

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

70

B) Tabletten pro Tablette

| | |
|-----------------------------|--------|
| Wirkstoff | 80 mg |
| Milchzucker | 55 mg |
| Maisstärke | 190 mg |
| Mikrokristalline Cellulose | 35 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 15 mg |
| Natrium-carboxymethylstärke | 23 mg |
| Magnesiumstearat | 2 mg |

400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

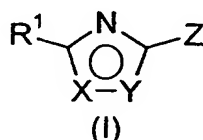
20 C) Ampullenlösung

| | |
|----------------|-------|
| Wirkstoff | 50 mg |
| Natriumchlorid | 50 mg |
| Aqua pro inj. | 5 ml |

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

71
Patentansprüche

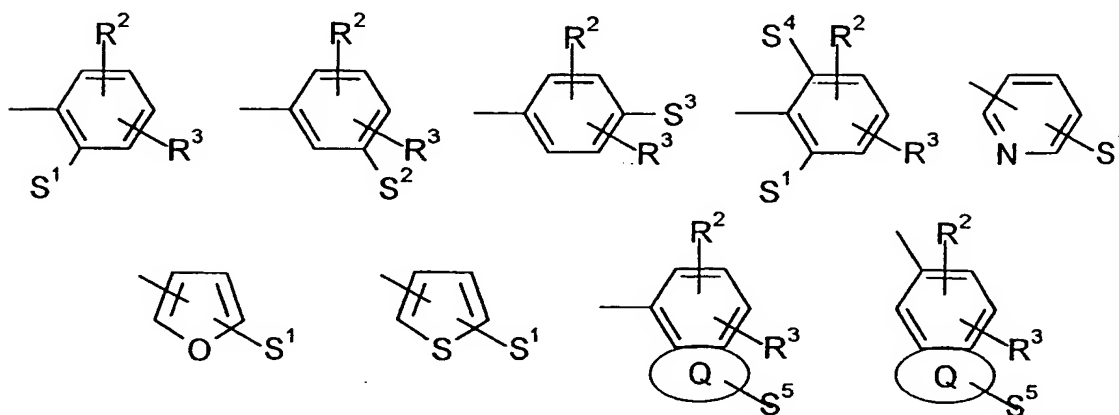
1) Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



worin

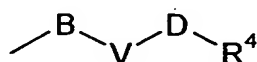
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind;

Z ein Rest der Formel



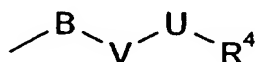
worin

S¹ und S² ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-, C₂-C₁₀-Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren können, die jeweils ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, C₆-C₁₀-Aryl, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann;

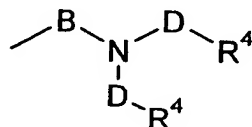
S¹ und S² ein Rest der Formel



72

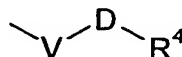
worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl-, C₅-C₆-Cycloalkenyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die jeweils ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, -CN, -CHO, -COR⁸, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷ oder Halogen substituiert sein kann,

S¹ und S² ein Rest der Formel



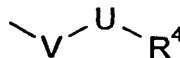
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S¹ und S² ein Rest der Formel



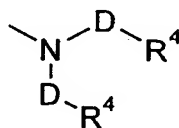
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S¹ und S² ein Rest der Formel



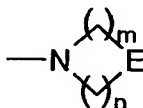
wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S¹ und S² ein Rest der Formel



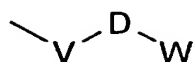
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S¹ und S² ein Rest der Formel

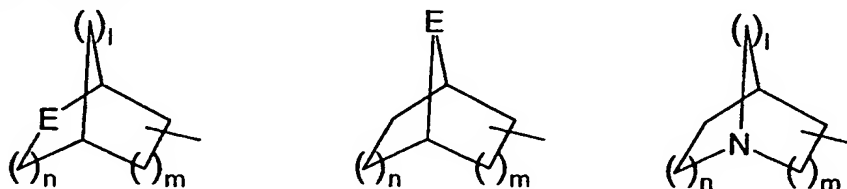


in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkynyl-Reste;

73

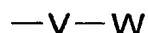
S¹ und S² ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl substituierter Rest der Formel

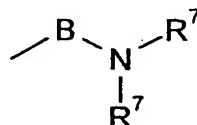


sein kann, in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und n, m, l = 0, 1 oder 2 sein können, oder

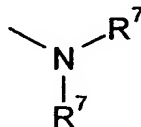
W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

S¹ und S² ein Rest der Formel

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S¹ und S² ein Rest der Formel

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

S¹ und S² ein Rest der Formel

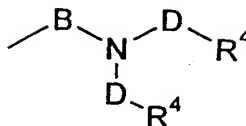
wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

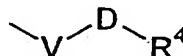
74

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



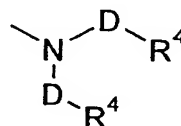
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

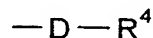
S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

Q einen ankondensierten, einfach oder mehrfach ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl substituiert sein kann;

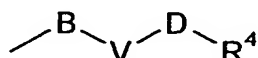
S⁵ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch einen Rest der Formel



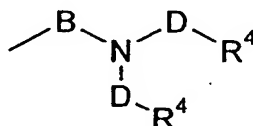
wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



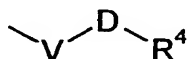
substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

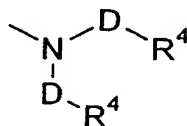
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

76

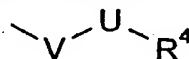
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



5

substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

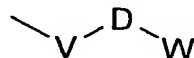
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



10

substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

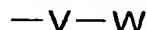
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



15

substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



20

substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

30

77

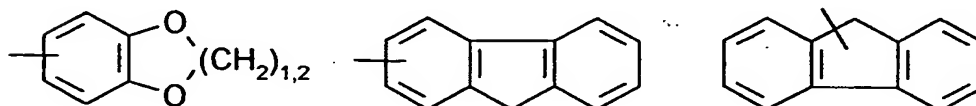
R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt einen - der Reste -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan,

R¹ einen Rest der Formel
M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenylen- oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl, substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂-R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

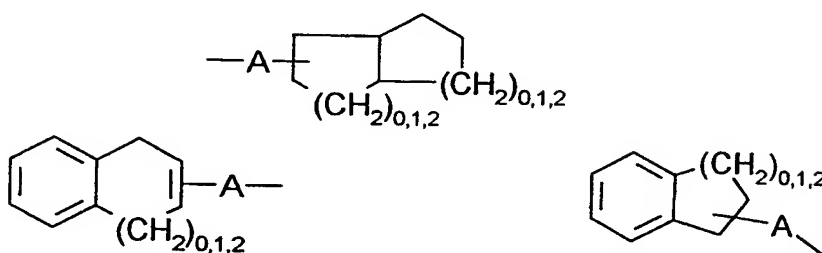
R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



78

R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



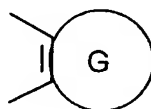
wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

R¹ ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können
Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷, COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyln-Rest, der gegebenenfalls durch
-CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenyloxy,

R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyln substituiert ist;

79

R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

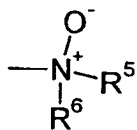
80

R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch =O, -OR⁷ oder OCOR⁷ substituiert ist,

R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶,

R⁴ ein N-Oxid der Formel



R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann;

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann, oder

5

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

10

-(CH₂)_n-Phenyl, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -(CH₂)_n-NHCOOR⁷ (n = 1, 2, 3, 4,), Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

15

-SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂-R⁷, = O oder ein Ketal - bevorzugt - O-CH₂-CH₂-O-;

20

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;

25

R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;

30

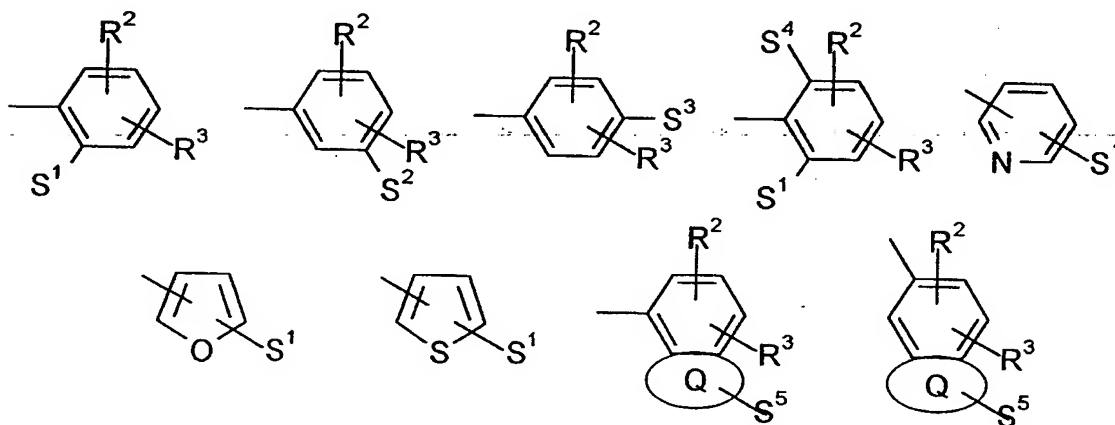
R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

82

- 2) Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

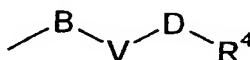
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

Z ein Rest der Formel



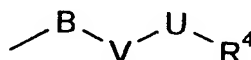
worin

S¹ und S² ein Rest der Formel



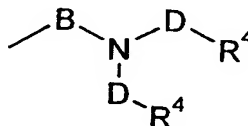
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die jeweils durch =O, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

S¹ und S² ein Rest der Formel



worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

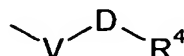
S¹ und S² ein Rest der Formel



83

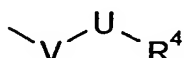
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5 S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

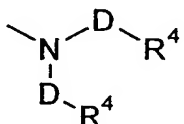
S¹ und S² ein Rest der Formel



10

wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

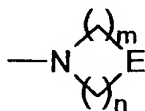
S¹ und S² ein Rest der Formel



15

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

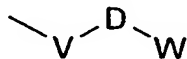
S¹ und S² ein Rest der Formel



20

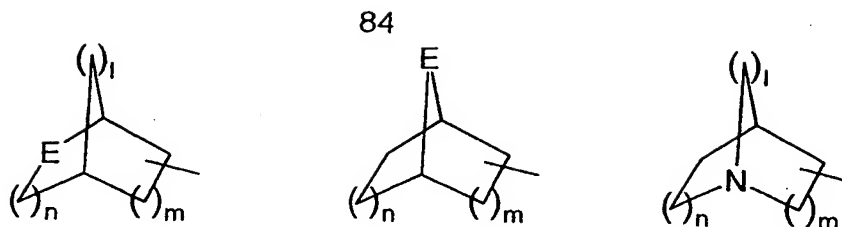
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

25 S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl substituierter Rest der Formel

30



sein kann, wobei E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet, $n, m, l = 0, 1$ oder 2 sein können, oder

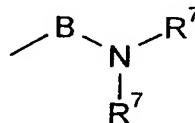
5 W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl substituiert sein kann;

10 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

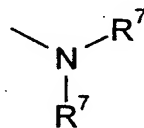
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



15

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

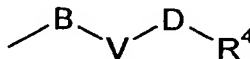
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



20

wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

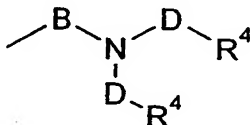
S^3 und S^4 ein Rest der Formel



25

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S^3 und S^4 ein Rest der Formel



85

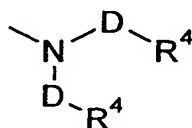
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind,

5 S^3 und S^4 ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

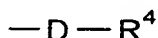
S^3 und S^4 ein Rest der Formel



10 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R^4 gleich oder verschieden sind;

15 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5, 6 oder 7-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR^7 , NR^5R^6 , Halogen, CN, Nitro, CF_3 , $COOR^7$, C_1 - C_4 -Alkyl, C_2 - C_4 -Alkenyl oder C_2 - C_4 -Alkynyl substituiert sein kann;

20 S^5 ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25 R^1 Wasserstoff, ein C_1 - C_4 -Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C_2 - C_4 -Alkenyl- oder C_2 - C_4 -Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch $-OR^7$, $-NR^5R^6$, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, $-COOR^7$ substituiert sein kann,

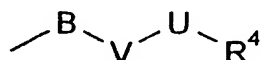
30 R^1 Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C_1 - C_4 -Alkyl, $-CF_3$, $-CR^7=NOR^7$ (wobei die Reste R^7 gleich oder verschieden sein können), $-NR^5R^6$, $-NO_2$, $-OR^7$ oder durch einen Rest der Formel



86

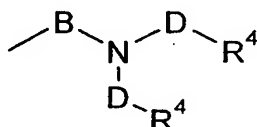
wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



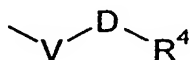
substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



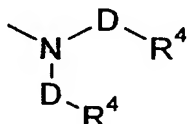
substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



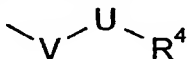
substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

87

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

$$\text{---V---W}$$
substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

5

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

$$\text{---V---D---W}$$
substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

10

R¹ Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,

15

R¹ einen Rest der Formel
M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkinyl-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O substituiert sein kann,

25

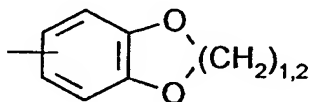
R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert ist, wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,

30

R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

88

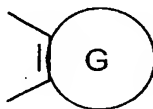
R¹ ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel



5

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, bevorzugt Methyloxy, C₁-C₄-Alkyl,

10 R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



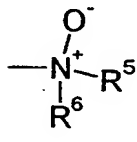
15

wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

R⁴ OR⁷, CN oder NR⁵R⁶;

20

R⁴ ein N-Oxid der Formel



25 R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

30 R⁵ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkynyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl,